

14. 試験結果

14.1. 死亡および一般状態 (Table 1, Appendix 1)

死亡動物が、雌の 500 mg/kg 群で Day 6 および 7 の投与前に各 1 例 (動物番号 2301, 2305) に認められた。死亡動物には、一般状態の変化として、軟便、粘液便、鼻周囲の汚れおよび被毛の汚れ (生殖器肛門周囲) が観察されていた。雄では死亡動物は認められなかった。

投与期間中の一般状態の変化として、雌雄の 500 mg/kg 群で、全例に軟便および粘液便の発現が認められ、少数例では水様下痢も認められた。さらに、流涎が 500 mg/kg 群の雄で全例、雌で多数例に認められた。その他、雌の 20 mg/kg 群で搔創 (頸部)、500 mg/kg 群で紅涙および被毛の汚れ (生殖器肛門周囲) が認められたが、単発的な発現であることから、被験物質投与と関連のない変化と考えられた。

回復期間中の一般状態の変化として、雌雄とも 500 mg/kg 群で Day 29 (回復期間開始日) に軟便あるいは粘液便が認められたが、Day 30 以降に一般状態の変化は認められなかった。

14.2. 体重 (Figure 1, 2, Table 2, Appendix 2)

雄では、500 mg/kg 群で Day 4 以降投与期間終了時まで、統計学的に有意な低値が認められ、Day 1 から 28 の体重増加量も有意な低値を示した。500 mg/kg 群では、回復期間 (Day 29 から 42) においても有意な低値を示した。しかし、回復期間中の体重増加量は有意な高値を示した。

雌では、500 mg/kg 群で Day 4 から 11 に有意な低値を示した。回復期間では、対照群と 500 mg/kg 群で差は認められず、回復期間の体重増加量にも対照群と差は認められなかった。

14.3. 摂餌量 (Figure 3, 4, Table 3, Appendix 3)

雄では、500 mg/kg 群で Day 1-8, Day 15-22 および Day 22-28 の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示した。回復期間では、500 mg/kg 群で Day 29-36 の平均 1 日摂餌量が有意な高値を示した。また、20 mg/kg 群で Day 8-15 および Day 15-22 の平均 1 日摂餌量が有意な高値を示したが、体重に影響のない軽微な変化であり、被験物質投与に関連した変化ではないと考えた。

雌では、500 mg/kg 群で Day 1-8 の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示した。回復期間では、500 mg/kg 群で Day 29-36 の平均 1 日摂餌量が有意な高値を示した。

14.4. 機能観察総合検査 (FOB)

14.4.1. 詳細な症状観察 (Table 4, 5, 6, Appendix 4, 5, 6)

投与期間中の観察において、雄では、ケージから取り出す際の反応に異常は認められなかった。手にとつての詳細な観察では、「軽度」の流涎が、20 mg/kg 群で投与2週目に1例、500 mg/kg 群で投与2, 3および4週目に、それぞれ2, 7および6例に認められた。さらに、500 mg/kg 群では、投与4週目に「重度」の流涎も2例に認められた。アリーナ内での行動観察では、歩行状態の「無関心による不動」が100 mg/kg 群で投与1週目に1例に認められた。排糞数および排尿数では、対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。なお、詳細な症状観察で20および100 mg/kg 群で認められた症状については、単発的な発現であり、且つ用量に関連しない変化であることから、被験物質投与との関連はないと判断した。

雌では、ケージからの出し易さの項目について、「若干困難」が500 mg/kg 群で投与1週目に1例に認められたが、他の観察日はいずれも「非常に簡単」あるいは「簡単」であり、被験物質投与との関連性は無いと判断した。手にとつての詳細な観察では、「軽度」の流涎が、500 mg/kg 群で投与1, 2, 3および4週目に、それぞれ1, 3, 3および2例に観察された。また、被毛の「非常に汚れている」が500 mg/kg 群で投与1週目に2例に観察された。アリーナ内での行動の観察では、活動性の「低い」が500 mg/kg 群で投与1週目に1例に観察された。なお、被毛の「非常に汚れている」および活動性の「低い」は、投与1週目のFOB翌日に死亡した動物(動物番号2305)で観察された。排糞数および排尿数には、対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。その他、軟便が500 mg/kg 群で投与1週目に1例に観察された。

回復期間中の観察においては、雌雄とも、いずれの観察項目にも異常は認められず、排糞数および排尿数にも、対照群との間に差は認められなかった。

14.4.2. 反応性検査 (Table 4, Appendix 4)

投与4週目に実施した反応性検査において、雄では、接近反応検査で、「反応なし」が500 mg/kg 群で1例に認められた。触覚反応検査では、「反応なし」および「身を固くする」が500 mg/kg 群で各1例に認められた。痛覚反応検査では、「緩慢に振り返る」が対照群で1例に観察された。雌では、いずれの検査項目においても異常反応は認められなかった。

回復2週目の反応性検査において、雄では、いずれの検査項目にも異常反応は認められなかった。雌では、痛覚反応検査で、「刺激から逃げようと前方に歩く」が対照群で2例、「緩慢に振り返る」が500 mg/kg 群で1例に観察された。

14.4.3. 握力 (前後肢) (Table 7, Appendix 7)

雌雄とも、投与4週目および回復2週目のいずれの検査においても、対照群と被験物質投与各群との間で前肢および後肢の握力に差は認められなかった。

14.4.4. 自発運動量 (Table 8, Appendix 8)

雄では、投与4週目の検査において、500 mg/kg 群で測定開始後20分以降60分までの10分毎の自発運動量が有意な低値を示し、総運動量も有意な低値を示した。回復2週目の検査では、対照群と500 mg/kg 群で差は認められなかった。

雌では、投与4週目および回復2週目のいずれの検査においても、対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

14.5. 臨床検査

14.5.1. 血液学検査

14.5.1.1. 投与期間終了時 (Table 9-1, Appendix 9-1)

雄では、500 mg/kg 群で網赤血球率が上昇傾向を示した。また、同群で単球比率および単球数が有意な上昇ならびに増加を示したが、軽微な変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、500 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数およびMCHCが有意な低下ならびに減少、網赤血球率が上昇傾向を示した。

14.5.1.2. 回復期間終了時 (Table 9-2, Appendix 9-2)

雄では、500 mg/kg 群で赤血球数およびMCHCが有意な減少ならびに低下、MCVおよびMCHが有意な増加を示した。

雌では、500 mg/kg 群で好塩基球数が有意な増加を示したが、軽微な変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.5.2. 血液凝固能検査 (Table 10-1, 10-2, Appendix 10-1, 10-2)

雌雄とも、投与期間終了時および回復期間終了時で、いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

14.5.2.1. 血液生化学検査

14.5.2.2. 投与期間終了時 (Table 11-1, Appendix 11-1)

雄では、500 mg/kg 群で血糖が有意な低下、ALTが有意な上昇を示した。その他、500 mg/kg 群で総ビリルビン、総胆汁酸および γ -GTPが高値傾向、20 mg/kg 群でALTが有意な上昇を示したが、いずれも軽微な変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、500 mg/kg 群で総蛋白が有意な低下、中性脂肪およびALPが有意な上昇を示

した。その他、500 mg/kg 群で総ビリルビンおよび γ -GTP が高値傾向、100 mg/kg 群でカリウムが有意な低下を示したが、用量に対応しない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.5.2.3. 回復期間終了時 (Table 11-2, Appendix 11-2)

雄では、500 mg/kg 群で血糖が有意な低下を示した。その他、500 mg/kg 群でALPおよび無機リンが有意な上昇、総蛋白が有意な低下を示したが、投与終了時には認められない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、500 mg/kg 群で中性脂肪および総コレステロールが有意な上昇を示した。その他、500 mg/kg 群で塩素が有意な低下を示したが、投与終了時には認められない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.5.3. 血清蛋白電気泳動検査

14.5.3.1. 投与期間終了時 (Table 12-1, Appendix 12-1)

雄では、500 mg/kg 群で α_2 グロブリン分画比率および濃度が有意な上昇を示した。また、20 mg/kg 群で α_1 グロブリン分画比率および濃度が有意な低下を示したが、用量に対応しない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

14.5.3.2. 回復期間終了時 (Table 12-2, Appendix 12-2)

雄では、500 mg/kg 群でアルブミン分画比率が有意な上昇を示したが、アルブミン濃度に変化は認められなかったため、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、いずれの検査項目においても対照群との間に差は認められなかった。

14.5.4. 尿検査

14.5.4.1. 投与期間終了時 (Table 13-1, Appendix 13-1)

雄では、500 mg/kg 群で尿量が増加傾向、尿浸透圧、ナトリウム濃度および総排泄量、カリウム濃度および総排泄量が有意な低下ならびに減少を示した。さらに、500 mg/kg 群では、尿色調が黄褐色または暗褐色、pH が中性、ケトン体が陰性、蛋白が陰性または擬陽性、ビリルビンが陽性 (1+または 2+) を示す例数が増加した。なお、尿色調については、100 mg/kg 群においても黄褐色を呈した例数が増加した。その他、500 mg/kg 群で塩素濃度が有意な低値を示したが、塩素総排泄量に変化は認められず、被験物質投与の影響とは判断しなかった。尿沈渣の検査で認められた所見は、いずれも軽微な変化であり、被験物質投与の影響は認められなかった。

雌では、500 mg/kg 群で尿量および塩素総排泄量が有意な増加、尿浸透圧、ナトリウ

ム濃度およびカリウム濃度が有意な低下を示した。さらに、500 mg/kg 群では、尿色調が黄褐色、ビリルビンが陽性 (1+) を示す例数が増加した。なお、尿色調については、100 mg/kg 群においても黄褐色を呈した例数が増加した。尿沈渣の検査で認められた所見は、いずれも軽微な変化であり、被験物質投与の影響は認められなかった。

14.5.4.2. 回復期間終了時 (Table 13-2, Appendix 13-2)

雄では、いずれの検査項目においても対照群との間に差は認められなかった。

雌では、500 mg/kg 群でナトリウム総排泄量が有意な増加を示したが、軽微な変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.6. 病理学検査

14.6.1. 器官重量

14.6.1.1. 投与期間終了時 (Table 14-1, 15-1, Appendix 14-1, 15-1)

雄では、500 mg/kg 群で腎臓の実重量が有意な減少、100 および 500 mg/kg 群で腎臓の相対重量が有意な増加、500 mg/kg 群で肝臓、脾臓および副腎の相対重量が有意な増加を示した。その他、500 mg/kg 群で心臓、胸腺、精巣上体および下顎腺の実重量が有意な減少、脳および下顎腺の相対重量が有意な増加を示したが、いずれも剖検日の低体重に起因する変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、100 および 500 mg/kg 群で肝臓の相対重量が有意な増加、500 mg/kg 群で脾臓の相対重量が有意な増加、心臓の実重量および相対重量が増加傾向を示した。その他、500 mg/kg 群で脳の相対重量が有意な増加を示したが、剖検日の低体重に起因する変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.6.1.2. 回復期間終了時 (Table 14-2, 15-2, Appendix 14-2, 15-2)

雄では、500 mg/kg 群で脾臓の相対重量が有意な増加を示した。その他、心臓および肝臓の絶対重量が有意な減少、脳の相対重量が有意な増加を示したが、いずれも剖検時の低体重に起因した変化と判断した。

雌では、500 mg/kg 群で肝臓の相対重量が有意な増加を示した。

14.6.2. 剖検所見

14.6.2.1. 投与期間終了時 (Table 16-1, Appendix 16)

主な変化として、500 mg/kg 群の雄で前立腺および精囊の小型が各 4 例に観察され、対照群に比べ有意な発現例数の増加が認められた。さらに、500 mg/kg 群の雄で胃の白色斑が 3 例、精囊の小型および副腎の癒痕が各 1 例、500 mg/kg 群の雌雄で脾臓の暗色が各 2 例、胃の赤色斑/区域が各 1 例に観察された。また、500 mg/kg 群の雌 1 例 (動物番号 2303) で、心臓の肥大、白色結節および癒痕、脾臓の白色斑/区域および肝臓

の暗色化が観察された。

その他に投与期間終了時剖検で観察された所見は、いずれも単発性の所見であり、自然発生性の変化と考えた。

14.6.2.2. 回復期間終了時 (Table 16-3, Appendix 16)

500 mg/kg 群の雄 1 例 (動物番号 1310) で精巢の小型、前立腺の小型および精囊の小型が観察された。

その他に回復期間終了時剖検で観察された所見は、いずれも単発性あるいは対照群にも認められる所見であり、自然発生性の変化と考えた。

14.6.2.3. 死亡動物 (Table 16-2, Appendix 16)

500 mg/kg 群の雌で認められた死亡動物では、脾臓の小型化 (2/2 例)、胸腺の萎縮 (1/2 例)、胃の黒色斑 (1/2 例) および副腎の肥大 (2/2 例) が認められた。

14.6.3. 組織所見

被験物質投与の関与が疑われた変化が、脾臓、胃 (前胃、腺胃)、盲腸、結腸、肝臓、前立腺、精囊および副腎に認められた。

14.6.3.1. 投与期間終了時 (Table 17-1, Appendix 17)

脾臓では、500 mg/kg 群の雌雄で鬱血が観察され、雌では、対照群に比べ有意な発生例数の増加が認められた。500 mg/kg 群の雌雄で色素沈着が観察され、発生例数が雌で有意に増加し、雄で増加傾向が認められた。また、白脾髄の萎縮が 500 mg/kg 群の雌で観察された。

前胃では、500 mg/kg 群の雌雄で扁平上皮過形成 (一部に過角化を伴う、雌では中等度の所見、Photo. 1) が観察され、雄で発生例数の増加傾向が認められた。500 mg/kg 群の雄で出血および線維化、雌で浮腫 (Photo. 1) および潰瘍が観察された。

腺胃では、500 mg/kg 群の雌で浮腫が観察された。

盲腸では、500 mg/kg 群の雄で粘膜上皮細胞の核分裂像増加および好塩基化 (中等度の所見を含む) が観察され、有意な発生例数の増加または増加傾向が認められた。

結腸では、500 mg/kg 群の雌雄で粘膜上皮細胞の好塩基化 (Photo. 2) が観察され、雄では中等度の所見も含まれており、有意な発生例数の増加および程度の増強が認められた。100 mg/kg 群の雄および 500 mg/kg 群の雌雄で、粘膜上皮細胞の核分裂像増加 (Photo. 2) が観察され、500 mg/kg 群の雄では有意な発生例数の増加が認められた。

肝臓では、500 mg/kg 群の雌雄で肝細胞好酸性化が観察され、有意な発生例数の増加が認められた。また、500 mg/kg 群の雌雄で小葉中心帯肝細胞肥大が観察され、雄で有意に発生例数が増加した。

前立腺では、500 mg/kg 群の雄で腺房の萎縮が観察され、発生数が高値傾向を示した。

精囊では、500 mg/kg 群の雄で腺房の萎縮（中等度の所見を含む）が観察され、有意な発生日数の増加および程度の増強が認められた。

副腎では、500 mg/kg 群の雌雄で血管拡張（Photo. 3）、空胞変性（Photo. 3）、壊死、マクロファージ集簇および皮質肥大が観察され、有意な発生日数の増加または増加傾向が認められ、いくつかの所見では中等度の所見が含まれており、程度の増強も認められた。なお、血管拡張、空胞変性、壊死等の病変は、主に皮質の内側（網状層と束状層の境界付近）から生じていた。

その他、500 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 2303）に、心臓の心筋の肥大、線維化、心外膜炎および肺動脈弁の粘液様変化、脾臓の被膜炎、肝臓の鬱血が肉眼所見に対応して認められた。心臓と脾臓との所見の関連は明らかではないが、肝臓の鬱血は心臓の影響によると考えられた。500 mg/kg 群の他の雌動物では心臓に同様の所見はみられなかった。20 および 100 mg/kg 群についても心臓の組織学検査を行ったが、動物番号 2303 と類似の所見は認められなかったため、動物番号 2303 で認められた所見は自然発生の病変で、被験物質投与に関連する変化ではないと考えた。また、心臓の単核細胞浸潤も、対照群および投与群に関わらず多くの例で認められたことから、自然発生病変であると考えられた。

なお、その他に被験物質投与群で認められた所見は、種類あるいは発生日数から、いずれも被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

14.6.3.2. 回復期間終了時（Table 17-3, Appendix 17）

脾臓では、500 mg/kg 群の雌雄で軽度の色素沈着が観察され、有意な発生日数の増加が認められた。

副腎では、500 mg/kg 群の雌雄で血管拡張が観察され、雌で発生日数の増加および程度の増強が認められた。さらに、500 mg/kg 群では、雄でマクロファージ集簇の有意な発生日数の増加が、雌雄で空胞変性の増加傾向が認められた。また、500 mg/kg 群の雄で中等度の壊死および皮質肥大が観察された。

精巣上体では、500 mg/kg 群の雄で精子減少が観察された。

精囊では、500 mg/kg 群の雄で腺房の萎縮が観察された。

その他に 500 mg/kg 群で認められた所見は、種類あるいは発生日数から、いずれも被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

14.6.3.3. 死亡動物（Table 17-2, Appendix 17）

死亡動物では、脾臓の萎縮および下顎腺の好酸性顆粒減少が 2 例全例に、胸腺の萎縮、心臓の単核細胞浸潤、肺の泡沫細胞集簇、腺胃の潰瘍、副腎の鬱血、空胞変性、壊死および皮質肥大が各 1 例に認められた。腺胃および副腎の所見は、被験物質の直接的影響が疑われ、その他の所見は全身状態の悪化に伴う二次的変化あるいは自然発生の病変

と考えられた。

15. 考察および結論

雌の500 mg/kg群で2例が死亡した。死亡した動物では、一般状態およびFOBにおいて、全身状態の悪化に関連した症状および反応性の低下が観察され、体重が著しく減少し、組織学検査では、1例で腺胃の潰瘍および副腎の壊死等の所見が認められた。死因としては、被験物質投与に起因した全身状態の悪化に伴う衰弱死が考えられた。

本被験物質と類似骨格を有する2-ナフトールは、刺激性を有し、反復投与において投与後の流涎および自発運動低下、病理学検査における前胃粘膜扁平上皮の過形成が報告され¹⁾、単回投与においては、下痢、前胃の出血、炎症および暗色尿が報告されている²⁾。被験物質は、2-ナフトールと同様に刺激性を有することが考えられ、FOBを含めた一般状態の変化で認められた流涎、病理学検査で前胃に認められた扁平上皮過形成等の所見は、被験物質投与の影響と判断した。また、機能観察総合検査では、自発運動量の測定において、500 mg/kg群の雄で減少が認められた。症状観察では、自発運動の低下等の所見は認められなかったが、反応性検査において、少数例ではあるが、反応性の低下を示す動物も認められており、2-ナフトールでの反復投与結果と同様に、自発運動量の減少は被験物質投与の影響と考えられた。なお、被験物質の神経系に及ぼす作用を示唆する変化は認められなかった。さらに、一般状態の変化として、500 mg/kg群で投与期間中に認められた軟便、粘液便および水様下痢は、休薬直後から発現が消失したこと、および2-ナフトールの単回投与結果から被験物質の直接影響が考えられた。病理学検査においては、500 mg/kg群で盲腸および結腸に粘膜上皮細胞の好塩基化および核分裂像増加が多数例に認められた。特に、核分裂像増加は、結腸において、1例ではあるが100 mg/kg群の雄で認められ、用量依存性に発生していることから被験物質投与の影響と考えられ、被験物質が消化管に対して影響を及ぼすことが示唆された。消化管に対する組織変化の機序は不明であるが、回復期間終了時では認められなかったことから、可逆性の変化と考えられた。また、これらの消化管に対する影響も軟便等の発現の一要因と考えられた。被験物質投与による消化管への影響および継続した軟便等の変化は、特に雄で顕著に認められた摂餌量の低下ならびに体重抑制との関連性も示唆された。500 mg/kg群の雄では、病理学検査において、投与期間終了時に、肉眼所見で精巢、前立腺および精囊の小型、組織所見で前立腺および精囊の腺房の萎縮が多数例に認められた。組織学検査において、これらの器官の細胞に変性、脱落等の障害は認められず、生殖関連器官の小型化は被験物質投与に起因した低体重および全身状態の悪化により、成長が阻害されて生じた二次的影響であると考えた。なお、500 mg/kg群の1例(動物番号1310)では、回復期間終了時でも精巢および副生殖器官の小型が認められ、体重も低値であり、成長阻害が継続していると考えられた。しかしながら、回復期間の体重増加量は高値を

示し、病理学検査においても、休薬により生殖関連器官が正常状態に戻った動物が多く、休薬による回復傾向が示唆された。

病理学検査において、被験物質投与の影響が、前述の消化管の他、脾臓、肝臓および副腎に認められた。脾臓では、500 mg/kg 群で投与期間終了時に色素沈着、鬱血および白脾髄の萎縮が認められた。色素沈着は、回復期間終了時においても雌雄の多数例に認められた。500 mg/kg 群の雌では、投与期間終了時の血液学検査で、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数およびMCHCが減少し、網赤血球率が増加傾向を示したことから、溶血性貧血が示唆された。500 mg/kg 群の雄では、投与期間終了時に網赤血球率が増加傾向、回復期間終了時に赤血球数およびMCHCが減少、MCVおよびMCHが増加を示した。脾臓における鬱血は、被験物質による溶血等の障害に起因した老廃赤血球の処理亢進に伴う変化と考えられた。色素沈着は、鬱血と同様の発生機序が考えられ、投与終了後も蓄積が継続したために回復期間終了時で発生数が増加したものと推測された。また、脾臓重量の増加および肉眼所見での暗色は、色素沈着あるいは鬱血に対応する変化と考えられた。脾臓の萎縮は、投与期間終了時では雌1例のみの発現であったが、途中死亡した雌2例にも認められ、被験物質投与との関連が疑われた。

肝臓では、投与期間終了時に500 mg/kg 群の雌雄で相対重量が増加し、組織学的に肝細胞の小葉中心帯肥大および好酸性化が認められ、被験物質投与による薬物代謝亢進に伴う反応と考えられた。また、500 mg/kg 群の雄では、血液生化学検査でALTの上昇が認められ、肝細胞障害が示唆された。これらの所見は、回復期間終了時には認められなかったことから、可逆性の変化と考えられた。

副腎では、500 mg/kg 群の全動物で影響が認められ、特に投与期間終了時では著しい変化であった。死亡例においても皮質に広範の壊死巣が認められたが、発生機序は不明であった。回復期間終了時には、壊死および皮質肥大の発生数は減少したものの、マクロファージの集簇が増加し、壊死組織の処理機能が亢進したと考えられた。しかし、血管拡張および空胞変性の発生数は、投与期間終了時と回復期間終了時で大差はなく、障害反応の継続あるいは遅延、または変化の未修復と考えられた。

血液生化学検査において、投与期間終了時に500 mg/kg 群の雌で総蛋白が低下、中性脂肪およびALPが上昇し、回復期間終了時に500 mg/kg 群の雄で総蛋白が低下、雌で中性脂肪および総コレステロールが上昇を示し、肝臓での蛋白・脂質代謝系への影響が示唆された。また、500 mg/kg 群の雄で投与期間終了時に血糖が低下し、回復期間終了時でも同様の変化が認められた。雄での血糖低下は予備試験においても認められ、被験物質投与の影響が疑われた。

尿検査では、投与期間終了時に500 mg/kg 群の雌雄で尿量の増加および尿浸透圧の低下、500 mg/kg 群の雄でナトリウムおよびカリウム総排泄量の減少、pHの中性化が認め

られ、腎臓への影響が示唆された。しかしながら、病理学検査では、腎臓重量（相対重量）の高値傾向は認められたものの、組織学検査で関連する変化は認められなかった。なお、回復期間終了時の尿検査ではこれらの変化は認められず、回復性が認められた。

その他、雌雄とも 500 mg/kg 群で回復 1 週目の摂餌量が高値を示し、被験物質投与期間の摂餌抑制に対する代償性の変化と考えられた。

血液生化学検査において、毒性試験群には認められない変化であったが、回復性試験群の雄で無機リンが上昇した。しかし、カルシウムに変化は認められず、腎機能に関連するパラメータに異常が認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

血清蛋白電気泳動検査において、毒性試験群の雄の 500 mg/kg 群で α_2 グロブリン分画が増加したが、軽度な変化であり、総蛋白および脂質量に変化は認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

尿検査において、投与期間終了時に 500 mg/kg 群の雄でケトン体および蛋白の陰性化が認められたが、尿量の増加により希釈されたと考えられ、被験物質投与に関連しない変化と考えられた。雌の 500 mg/kg 群で塩素総排泄量が増加したが、軽微な変化であり毒性学的意義は低いと考えられた。また、100 および 500 mg/kg 群の雌雄で尿色が褐色調を示し、雌雄の 500 mg/kg 群でビリルビン陽性例が認められたが、色調との対応は明らかではなかった。回復期間終了時では尿色の変化は認められなかったことから、被験物質自身あるいは代謝物による着色が疑われたが、毒性影響とは考えなかった。

以上のことから、当該試験条件下において、2-ナフチルイソブチルエーテルの反復投与に起因する変化が、雄では 100 mg/kg/day 以上の投与で、雌では 500 mg/kg/day の投与で認められたことから、無毒性量は、雄では 20 mg/kg/day、雌では 100 mg/kg/day と判断された。また、14 日間の回復期間後、雄の体重および病理学検査において雌雄の脾臓および副腎に投与の影響は残ったものの、概ね回復傾向を示した。

16. 参考文献

- 1) 代田眞理子ら：2-ナフトールのラットを用いる一世代生殖毒性試験。化学物質毒性試験報告，8：669-684（2001）。
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Database). (2006) .